УДК 547.495.2:547.559.4

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА МЕТИЛЕНБИСМОЧЕВИН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЕНИЛИОДОЗОТРИФТОРАЦЕТАТА

Е.А. Мамаева, А.А. Бакибаев

Томский политехнический университет
E-mail: eam@anchem.chtd.tpu.ru

На основе реакции 1-монозамещенных мочевин с фенилиодозотрифторацетатом в метанольном растворе предложен новый метод синтеза 1,7-дизамещенных метиленбисмочевин

Мочевина обладает широким спектром полезных свойств, а ее производные являются структурными фрагментами многих лекарственных препаратов, обладающих выраженными противосудорожными, антигипоксическими, ферментиндуцирующими и другими фармакологически ценными свойствами [1]. Поскольку, литературные сведения о превращениях мочевин под действием арилиодозокарбоксилатов (АИК) ограничены сообщениями о применении мочевин в качестве вторичных субстратов в реакциях азагетероциклизации [2–7], на наш взгляд, существенный вклад как в химию карбамидов, так и в химию АИК вносят исследования их взаимной реакционной способности.

Ранее мы обнаружили [8], что отдельные 1-арил-ал-

килмочевины претерпевают превращение до метиленбисмочевин (МБМ) под действием фенилиодозотрифторацетата (ФИТФА) в метанольном и водно-метанольном растворах. Поскольку, в работе [8] были изучены только три производных мочевины, и выходы синтезированных соединений не были оптимизированы, целью настоящей работы явилось изучение препаративных возможностей этой удобной реакции [8], а именно: разработка нового метода получения МБМ и распространение его на широкий ряд 1-монозамещенных мочевин.

При изучении поведения 1-монозамещенных мочевин под действием АИК в метаноле возможна реализация конкурентного окисления как субстратов (мочевин), так и растворителя (метанола). Мы обнаружили, что в смеси эквимолярных количеств 1-монозамещенных мочевин и ФИТФА в среде метанола при комнатной температуре степень конверсии исходных субстратов очень мала. Данный факт показал, что мочевины устойчивы к действию ФИТФА при нормальных условиях. Поскольку, АИК потенциально способны окислять спирты с образованием карбонильных соединений [9–11], то ожидаемым результатом реакции 1-монозамещенных мочевин с ФИТФА в среде метанола становится конденсация мочевин с формальдегидом (продуктом окисления метанола). Учитывая, что доминирование данного процесса над остальными маршрутами реакции подтверждено результатами работы [8], приведем некоторые известные примеры подобной конденсации с участием в них амидофункциональных соединений.

Так, согласно литературным сведениям [12], при кислотном катализе амиды конденсируются с альдегидами по тримолекулярной схеме с образованием метиленбисамидов, а в водном нейтральном или водном слабощелочном растворе мочевина конденсируется с формальдегидом, давая 1-метилол- и 1,3-диметилолмочевины. Конденсированный высокомолекулярный продукт мочевины с формальдегидом, получающийся в щелочном или кислом растворе, представляет собой первую стадию производства мочевинных (карбамидных) смол, имеющих большое техническое значение. Здесь же следует отметить, что варьирование количеств формальдегида и мочевины позволяет получать технические материалы широкого назначения (от прессовочных материалов до клеев для дерева) [12].

Таким образом, в случае 1-монозамещенных мочевин в метанольном растворе в присутствии специфичных окислителей можно ожидать образование 3-метилолмочевин или конденсированных через метиленовый мостик бисмочевин.

С учетом варьирования условий реакции, а именно: мольных соотношений субстрата и реагента (1-монозамещенной мочевины и ФИТФА), среды и температурного режима, – мы пришли к заключению, что оптимальные результаты получены при взаимодействии эквимолярных количеств 1-монозамещенных мочевин с ФИТФА в среде метанола при кипячении.

Так, мы установили, что при реакции 1-алкилмочевин (Ia-ж) с эквимолярным количеством ФИТФА в метанольном растворе при кипячении в течение 3 ч образуются 1,7-диалкил-метиленбисмочевины (IIa-ж) (рис. 1) с хорошими выходами. Отмечено, что температуры плавления полученных соединений (IIa-ж) значительно выше, чем у исходных 1-алкилмочевин (Ia-ж).

Мы подтвердили, что в условиях найденной реакции доминирующим процессом является промежуточное окисление метанола действием ФИТФА до формальдегида. В условиях кипячения реакционной массы 1-алкилзамещенные мочевины, в основном, остаются инертными к действию ФИТФА, а подвергаются гидроксиметилированию по незамещенному 3 положению вследствие протекания вторичных процессов, связанных с накоплением в реакционной среде формальдегида и трифторуксусной кислоты, причем, последняя, очевидно, катализирует конденсацию 3-метилольных производных с исходными мочевинами.

Таким образом, успешный синтез димерных 1-алкилмочевин (IIa-ж) позволил нам сделать вывод о целесообразности применения соединений поливалентного иода на подобные процессы конденсации.

Далее мы установили, что при взаимодействии 1-арилалкилмочевин (Iз-ц) с эквимолярным количеством ФИТФА в кипящем метанольном растворе в течение 3 ч происходит образование 1,7-ди(арил-алкил)-метиленбисмочевин (IIз-ц) (рис. 1), выходы которых, в основном, варьируются от умеренных до высоких (см. эксп. часть). Также, как и в случае 1-алкилмочевин (Ia-ж), нами отмечается тот факт, что температуры плавления полученных этим методом соединений (IIз-ц) выше температур плавления исходных 1-арилалкилмочевин (Iз-ц). Невысокие выходы (менее 50 %) некоторых МБМ (IIз,п,с), очевидно, связаны с окислительными процессами, которым, по-видимому, более подвержены 1-арилалкил-, нежели 1-алкилмочевины. В противоположность этому, высокие выходы в ряду бензгидрильных производных (IIу-ц), вероятно, свидетельствуют о меньшей склонности бензгидрилмочевин к окислительному воздействию ФИТФА по сравнению с остальными 1-арилалкилмочевинами, реакции с которыми нами были исследованы (см. эксп. часть). Анализ результатов проведенных исследований с бензгидрилмочевинами показывает, что введение электроноакцепторных заместителей в фенильные ядра приводит к меньшему падению выходов соответствующих МБМ (IIф,х), нежели при включении электронодонорных функциональных групп (см. выход соединения IIц). Исходя из вышесказанного, можно сделать предварительное заключение о том, что электроноакцепторные заместители стабилизируют бензгидрилмочевины в отношении окислительного воздействия ФИТФА, в отличие от электронодонорных групп, которые способствуют протеканию побочных окислительных процессов, уменьшая тем самым выход соответствующих МБМ.

Возможность частичного окисления производных мочевин в среде метанола подтверждена на примере исследования реакции 1-бензилмочевины (Iи) с ФИТФА в индифферентных растворителях (CH_3CN и $CHCl_3$), где в качестве одного из продуктов окисления выделен бензальдегид (~30 %). Детальное изучение процесса окисления 1-монозамещенных мочевин под действием

Рис. 1. Синтез 1,7-диалкил- (IIа-ж) и 1,7-ди(арилалкил)-(IIз-ц) метиленбисмочевин

АИК является предметом наших дальнейших исследований.

На основе полученных экспериментальных данных мы предположили следующий реакционный путь превращений 1-алкил- и 1-арилалкилмочевин (Iа-ц) в метанольном растворе в присутствии ФИТФА (рис. 2): первоначально генерируемый из метанола под действием ФИТФА в условиях кипячения формальдегид (А) взаимодействует с 1-R-функциональными мочевинами (Iа-ц) с образованием соответствующих 3-метилольных производных (Б), а последние в результате каталитического действия образующейся в реакционной массе трифторуксусной кислоты конденсируются с 1-монозамещенными мочевинами (Iа-ц), приводя к синтезу целевых 1,7-дизамещенных метиленбисмочевин (IIа-ц). Образование исключительно продуктов димеризации свидетельствует о том, что в данных условиях 3-монометилолмочевины не подвергаются дегидратации до монометиленмочевин, склонных к поликонденсации [13], так как среди полученных соединений не обнаружено соответствующих полимерных соединений. Кроме того, как следует из предложенного маршрута реакции (рис. 2), для осуществления процесса димеризации оптимальным является следующее соотношение реагентов: 1-монозамещенная мочевина : ФИТФА = 1 : 0,5. Однако, если учесть, что образующийся формальдегид легко летуч (газ), к тому же реакция ведется при нагревании, то двукратный избыток окислителя обоснован (реагенты смешивались в эквимолярных соотношениях), так как позволяет поддерживать необходимую концентрацию альдегида в реакционной массе, сдвигая тем самым равновесие в сторону образования целевых димерных соединений (IIа-ц).

Доказательством того, что в предложенном методе (рис. 1) доминирующим процессом является промежуточное окисление метанола до формальдегида, служит то, что отдельные МБМ (IIи,п) были получены встречным синтезом по реакции 1-монозамещенных мочевин с формальдегидом в инертном растворителе (хлороформе или 1,2-дихлорэтане) при добавлении каталитических количеств соляной кислоты [8].

Структуры синтезированных соединений (IIа-ц) доказаны с привлечением данных ИК- и ЯМР ^{1}H-спектров, а в отдельных случаях – ЯМР ^{13}C-спектроскопии и масс-спектрометрии (см. эксп. часть).

Таким образом, мы предложили новый удобный метод синтеза МБМ (IIа-ц), заключающийся в том, что соответствующие 1-монозамещенные мочевины (Iа-ц) в присутствии ФИТФА в метанольном растворе конденсируются с образующимся in situ формальдегидом. Разработанный нами метод успешно распространен как на 1-алкил- (Iа-ж), так и на 1-арилалкил- (Iз-ц) мочевины. К достоинствам метода можно отнести то, что его применение исключает образование поликонденсированных продуктов.

Подчеркнем, что свойства синтезированных МБМ (IIа-ц) в литературе не найдены. О потенциальном применении соединений (IIа-ц) следует сказать, что они могут быть востребованы как объекты для биологических исследований. Согласно результатам работы [14], где сообщается о применении незамещенной МБМ в синтезе некоторых пиразоло[3,4-d]пиримидинов, можно предположить, что ее производные (IIа-ц) далее могут выступать как синтоны для получения различных аза-гетероциклических конденсированных систем.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальность полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Merk DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (элюент: бензол-этанол = 8 : 2).

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на ЯМР-спектрометре Tesla BS-497 (100 МГц и 25 МГц соответственно) в DMCO-d_6, а в отдельных случаях в $CDCl_3$, CF_3COOD и C_6D_6. Химические сдвиги определяли относительно сигнала тетраметилсилана (в м.д.). ИК-спектры записывали на спектрофотометре AVATAR (Nicolett) для таблеток в KBr. Точные значения масс молекулярных ионов определяли методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе MAT-8200 фирмы Finnigan с прямым вводом образца в источник, при энергии ионизирующего облучения 70 эВ.

ФИТФА получали по методике [15].

Общая методика синтеза 1,7-R_2-метиленбисмочевин (IIа-ц). Смесь 2,33 ммоль 1-R-монозамещенной

Рис. 2. Предполагаемый маршрут реакции